

年轻女性乳腺癌临床病理特点及治疗策略

【作者】 姚舒洋¹ 徐兵河^{2*}

1 首都医科大学肺癌治疗中心 (北京 100053)

2 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肿瘤研究所内科 (北京 100021)

【摘要】 乳腺癌在年轻女性中虽很少见,但危害极大。有关这一群体患者的研究资料非常有限,大多数为小样本研究。与年长乳腺癌病人相比,年轻病人分期更晚,肿瘤侵袭性更强,预后更差。年轻还与保乳术后复发风险的增加相关,而切缘阴性,放疗中局部加量和辅助性系统治疗可以减少保乳术后复发风险。建议雌激素受体阳性的年轻病人进行内分泌治疗。长预期寿命、生育问题和化疗导致的卵巢早衰风险是年轻乳腺癌病人应关注的独特问题。

【关键词】 乳腺癌;年轻女性;治疗策略

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2010)-06-0035-06

乳腺癌在年轻女性中很少见,但它却对病人身心造成严重伤害。2008 年,据估计美国有 182 460 例新发浸润性乳腺癌,67 770 例新发非浸润性乳腺癌,约有 40 480 例病人死于乳腺癌^[1]。虽然 < 35 岁女性乳腺癌发病率仅占 1.9%,死亡率为 1%,但是乳腺癌是年轻女性最主要的癌症死因,占 15 ~ 29 岁女性癌症病人的 5% ~ 7%^[2]。肿瘤流行病学研究发现东方人群乳腺癌具有发病年龄早于西方人群的特征^[3]。年轻病人仅占乳腺癌病人的一小部分,但是,有关这一群体的研究资料非常有限,大多数为小样本研究,而且对于年轻的定义存在分歧,不同的作者把 30 岁、35 岁、40 岁、45 岁甚至 50 岁定义为年轻。

年龄是乳腺癌复发和死亡的独立危险因素^[4]。究竟是生物学行为的差异还是延迟诊断导致其预后不佳,目前仍有争议,但是越来越多的证据表明其独特的生物学行为在疾病发展过程中起重要作用^[5]。年轻乳腺癌病人的月经状态和再次发生乳腺癌的风险均与年长的乳腺癌病人不同,这就导致了这两个群体最佳治疗方式的不同。

本文拟对年轻乳腺癌病人的临床病理学特点、治疗以及其他与年龄相关的独特问题,如治疗导致

的绝经和停经、妊娠哺乳期乳腺癌以及治疗后的生育问题进行探讨。

1 临床病理学特点

1.1 病理学

大部分年轻乳腺癌病人是浸润性癌,约 70% 为浸润性导管癌。与年长病人相比,年轻病人分期更晚,即使两者相同期别,年轻病人的预后更差。这是由于两组病人不同的生物学行为造成的。年轻乳腺癌临床病理特点为:肿瘤细胞恶性程度高且多具有淋巴管脉管瘤栓、细胞学分Ⅲ级、较多导管内癌成分、CerbB2 过表达(阳性率为 26% ~ 44%)、雌激素受体(ER)阴性(阴性率为 39% ~ 80%)、S 期细胞以及 p53 和 Ki-67 过表达^[6]。年轻病人更容易出现骨髓微转移^[7]。

目前使用多种基因芯片分析如美国的 Onco-type DX 和欧洲的 Mammoprint 来预测乳腺癌的复发风险以及化疗和内分泌治疗反应。这些 RNA 表达谱的研究已经表明,淋巴结阴性、ER 阳性的年轻病人要比年长病人具有更高的复发风险指数,其预后更差^[6]。最近的研究热点是基底样癌,一种常

* 通信作者:主任医师、教授,博士生导师,主要从事肿瘤内科治疗及乳腺癌的临床及基础研究

见于人乳腺癌易感蛋白-1 (BRCA-1) 相关乳腺癌的类型。年轻病人更易患基底样癌或者三阴性乳腺癌。 <30 岁的乳腺癌病人有 34% 为基底样癌^[8], 而总体发生率为 14% ~ 16%。

1.2 遗传易感性

大部分乳腺癌都是由基因的自然突变导致^[9], 而像 BRCA1/2 这样的种系突变仅占 5% ~ 10%^[10]。BRCA1/2 突变在早发型乳腺癌, 双侧乳腺癌, 卵巢癌以及那些一级亲属中有乳腺癌、男性乳腺癌和卵巢癌家族史的病人中更常见^[11]。与 BRCA 基因相关的乳腺癌比非 BRCA 乳腺癌的发病时间提前 10 年^[10]。上海复旦大学对 219 例汉族遗传性乳腺癌病人 BRCA1 和 BRCA2 突变情况进行了研究, 结果发现: BRCA1 突变携带者的发病比 BRCA2 突变携带者的发病年龄早约 7.3 岁, 而 BRCA2 突变携带者的发病年龄与无突变携带者发病年龄相仿^[12]。一项包括了 22 项研究的 Meta 分析结果表明在 70 岁时 BRCA1 突变者患乳腺癌的平均累计风险为 65%, BRCA2 为 45%; 细胞周期调定点激酶基因 (CHEK2) 突变能增加乳腺癌发生风险, 并且已经认识到年轻病人如果存在 DNA 损伤修复信号通路种系突变, 放疗后对侧乳腺癌发生风险会大大增加^[13]。国内的研究亦发现 BRCA1 相关的乳腺癌更容易表现为肿瘤细胞分化差、CerbB2 阴性或 CerbB2、ER、孕激素受体 (PR) 同时阴性^[14]。

2 治疗

2.1 局部治疗

虽然很多前瞻性随机试验已经表明保乳术 (BCT) 和改良根治术后生存率都得到了提高, 但是接受 BCT 的年轻病人局部复发 (LR) 率要高于年长病人。年龄对局部复发的影响目前还有争议。因为各个研究使用了不同的年龄定义, 而且各研究病人数量少以及治疗方式存在差异。早期研究把 LR 率的升高归因于年轻病人具有侵袭性更高的组织学特点 (广泛的导管内癌成分, 细胞分级差, 伴有脉管瘤栓) 和具有更高的阳性切缘发生率。Nixon

等^[15]分析了 1 398 例病人资料, 即使根据不同的病理特点和治疗方式对病人进行调整, <35 岁的病人仍旧具有更高的 LR 率。2006 年, de Bock 总结了欧洲癌症研究和治疗组织的临床试验结果, 共包括 3 602 例病人, 其结论是年轻和 BCT 是局部孤立性复发的独立预测因素^[16]。因此, 作者建议这部分接受 BCT 的年轻病人应该接受更为严密的随访以期在更早期发现 LR。

在一些关于 BCT 和根治术进行比较的前瞻性随机试验中可以得到年龄对 LR 影响的信息。Veronesi 等^[17]观察到 <45 岁病人的局部复发率为 1.05%, 而 46 ~ 60 岁病人局部复发率为 0.34%, >60 岁病人局部复发率为 0.54%。然而欧洲癌症研究治疗组织关于 BCT 和根治术的试验结果提示 <50 岁病人的 BCT 与根治术的 LR 风险比为 1.84 (95% CI: 0.84 ~ 2.62), 而 >50 岁的病人 BCT 与根治术的 LR 风险比为 1.73 (95% CI: 1.06 ~ 2.8), 两组病人之间没有显著性差异^[18]。

大部分随机试验没有报道年龄与根治术后 LR 的相关性。通过对米兰 I ~ III 期临床试验的 1 973 例病人进行分析发现, 根治术后 LR 并不常见, <45 岁、46 ~ 55 岁和 >55 岁的 LR 率分别为 0.22%、0.07% 和 0.35%^[19]。一些非随机对照研究已经发现年轻与根治术后 LR 风险的增加相关^[20], 但是其他研究并没有得出此结论。这些研究者建议: 年轻虽然是一项与局部和全身复发风险增加相关的预后因素, 但并不应仅把年轻作为建议病人进行根治术的原因。丹麦的一项包括 9 285 例绝经前乳腺癌病人的队列研究发现, 尽管 <35 岁和 45 ~ 49 岁病人的 LR 率分别为 15.4% 和 3.0%, 但是, BCT 与根治术相比, 在任何年龄组里没有观察到术后死亡相对风险的增加^[21]。

有证据表明治疗手段的改善可以降低接受 BCT 的年轻病人 LR 率。一项研究中, 切缘阳性、切缘不确定和切缘阴性的 <35 岁病人 LR 率分别为 50%、33.3% 和 20.8%^[22], 这充分说明了需要更加谨慎地处理年轻病人的切缘状态。Bartelink 等

报道了一项随机试验,放疗局部加量可以使 < 49 岁病人的 5 年 LR 率由 19.5% 降低到 10.2%^[23]。相似地,< 49 岁的导管原位癌病人服用他莫昔芬可以使 LR 风险降低 38%,而 > 50 岁病人的 LR 风险只降低了 22%。

总之,年轻与 BCT 后 LR 风险的增加相关。然而,尚没有证据表明接受 BCT 治疗的年轻病人总生存率会降低。目前仍缺乏根治术后年龄对 LR 影响的权威性研究结论。切缘阴性,放疗中局部加量的应用和辅助性全身治疗均可以减少 BCT 后年轻病人的 LR 风险。年轻并不是 BCT 的禁忌证。

2.2 全身治疗

很显然,辅助化疗能有效降低 < 50 岁病人的复发风险^[24]。部分原因是年轻病人中 PR 阴性的比例更高,而且其肿瘤生物学行为也不同于年长病人。年轻病人接受术前化疗可以降低疾病分期,使他们更适于接受 BCT,而免于接受影响美观、造成残疾的根治术。但目前尚没有关于新辅助化疗提高生存率的报道。

早期浸润性绝经前乳腺癌的辅助性全身治疗的争议主要存在于内分泌治疗方面。内分泌治疗应用于晚期年轻乳腺癌病人已经有 100 多年的历史,但是目前对于更早期乳腺癌的应用仍没有达成完全共识。对绝经前激素受体阳性乳腺癌病人来说,他莫昔芬是一种有效药物。因此,根据一些临床试验和 EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) 辅助性他莫昔芬试验最新数据,5 年他莫昔芬对这部分病人来说是一种标准治疗^[25]。芳香酶抑制药不适用于绝经前乳腺癌的治疗。

在很多情况下,卵巢切除/去势 (OA/OS) 也是有效的治疗。OA 的方法包括卵巢切除和放疗,但是可以通过使用黄体激素释放激素 (LHRH) 类似物来达到可逆的药物去势。辅助化疗经常导致暂时性或永久性停经,这也是一种间接形式的 OS/OA,当然这与化疗持续时间,烷化剂以及接受治疗时年龄 > 40 岁有密切关系^[26]。很难评估关于化疗

相关性绝经的发生率和作用程度的各项研究,因为目前对绝经的定义也各不相同。许多在化疗结束前停经的病人并不是永久性的,而有些研究数据在后续更新中不再提及此方面内容。

虽然早期关于 OA 的随机试验样本量小,有设计上的失误,但是一项 EBCTCG 的 Meta 分析证实 < 50 岁的病人可以从单独的 OA 辅助性治疗中获益^[27]。此外,一些随机试验结果表明 OA/OS (联合或不联合他莫昔芬,根据不同试验) 与环磷酰胺 + 甲氨蝶呤 + 氟尿嘧啶 (CMF) 化疗的疗效相似。2003 年 St Gallen 专家共识建议 OA/OS 联合他莫昔芬对一部分绝经前具有中度复发风险病人来说是一种合理的辅助治疗。一项临床试验比较了环磷酰胺 + 多柔比星 + 氟尿嘧啶 (CAF) 联合戈舍瑞林或 CAF 方案治疗后进行他莫昔芬和戈舍瑞林的联合治疗,结果显示: CAF 方案联合戈舍瑞林并没有改善病人的无瘤生存率,而 CAF 方案治疗后进行的他莫昔芬和戈舍瑞林联合治疗能明显改善预后 (5 年无复发率分别为 78% 对 67%)^[28]。

3 年轻相关问题

3.1 停经和绝经

年轻病人面对的一个独特问题就是治疗相关的停经和绝经,可能导致生育能力的丧失、绝经症状的发生、性功能障碍以及过早绝经引起的其他健康问题。化疗相关的停经与病人年龄,特别是化学药物和化疗药物总剂量有关。例如,6 周期 CMF 化疗能导致 80% ~ 90% > 40 岁的病人出现停经,而 < 40 岁的病人的停经风险为 30% ~ 40%。多柔比星联合环磷酰胺 (CA) 方案治疗导致的停经率不论在年长病人还是年轻病人都低于 CMF 方案,4 周期 CA 方案治疗 > 40 岁病人和 < 40 岁病人的停经率分别为 50% ~ 60% 和 10% ~ 15%^[29]。随着病人年龄的增加,卵巢滤泡数量以及残存滤泡对性激素的敏感性都降低了。病人越年轻,化疗相关性绝经的发生率会越低^[30]。绝经症状如潮热、盗汗、乏力、忧郁、认知能力改变、阴道干涩、睡眠障碍、膝关节痛和性交困难影响病人的生活质量,病人会出

现更大的压力,更低的性满意度^[30]。随着接受选择性抗雌激素治疗和(或)抑制卵巢功能治疗的进行,乳腺癌病人的绝经症状会进一步加重^[31]。

3.2 妊娠期、哺乳期乳腺癌的诊断和治疗

乳腺癌是妊娠期最常见的恶性肿瘤之一,据估计美国的发生率为 1/3000^[32]。随着越来越多的妇女推迟生育,可以预见妊娠期乳腺癌的发生率会逐渐增加。浸润性导管癌是妊娠期乳腺癌最常见的病理类型。大部分病人肿瘤分化差,常伴有脉管瘤栓。妊娠期乳腺癌与非妊娠期乳腺癌病人在诊断中遇到的问题一样,包括缺乏常规乳腺钼靶检查和较高的误诊率。与普遍观点相反的是,妊娠期乳腺癌病人的预后并不比非妊娠期病人差^[32]。我院曾对 129 例 < 30 岁乳腺癌病人进行研究,结果显示:妊娠、哺乳期乳腺癌占同期乳腺癌的 24.8%,妊娠、哺乳期乳腺癌与非妊娠、哺乳期乳腺癌病人生存率之间没有显著性差异^[33]。然而,Daling 等^[34]发现乳腺癌确诊前 2 年内有生育的病人预后要差于确诊前 5 年内无生育的病人。原因可能是前者免疫监视的降低和怀孕期间激素水平的升高。妊娠和哺乳期前炎症状态引起的乳腺组织的退化可能是这部分病人转移率更高的原因^[35]。

妊娠期任何可疑的乳腺肿块都应该做影像学检查和组织活检。仅仅做超声检查可能不足以评估乳腺,实际上,为了保护胎儿,屏蔽腹部就可以安全地进行乳腺钼靶检查^[36]。不推荐进行核素扫描、CT 和 MRI 检查,因为辐射可能对发育中的胎儿有致畸作用。此外,通常在生产之后对疾病进行完整评估。在妊娠中可以安全地完成手术,因妊娠前 3 个月有较高的自发性流产率,病人和他们的医生通常选择推迟手术到孕后 3~6 个月。根治术是最常用的手术方式,因为尚无有效措施能保护胎儿避免 BCT 后放疗的伤害。如果选用 BCT,大多数也是在妊娠的最后 3 个月内,这样病人可以在生产后接受放疗^[36]。

对妊娠期病人进行前哨淋巴结活检目前仍有争议,主要是因为蓝色染料可能有致畸作用且淋巴

染色结果并不完全可靠^[37]。据报道最近一项关于 9 例接受前哨淋巴结活检的妊娠期病人(3 例乳腺癌,6 例恶性黑色素瘤)及其婴儿均没有出现问题的^[38]。使用的活检染料为异硫蓝或⁹⁹Tc 标记的硫胶体,9 个婴儿均为足月产,没有出生缺陷和明显的畸形,但还需要观察其远期不良反应。

在妊娠期可能需要接受化疗,但应避免使用烷化剂,因其有严重的致畸作用而且有较高的流产率。可以使用以蒽环类药物为基础的联合化疗如 CAF 方案,它对胎儿的危害很小。通过对 52 例母亲妊娠期间接受过 CAF 治疗的孩子随访,化疗并发病的发生率低,孩子均很健康,其在学校中的表现良好^[39]。

3.3 生育

目前应用的辅助化疗方案许多与不育和卵巢功能早衰相关。病人年龄、化疗方案和剂量都是不育的影响因素。随着乳腺癌预后的改善,辅助性化疗和内分泌治疗在年轻病人中使用越来越频繁以及整个社会生育年龄的延后,均使得医生在确诊时要对病人的生育能力进行评估。关于乳腺癌病人化疗后生育和怀孕的研究非常有限^[40]。对需要保留生育能力的病人来说,应用对卵巢有刺激作用的他莫昔芬或者来曲唑进行治疗可能更为安全。

乳腺癌病人怀孕可能影响其预后,因为在妊娠期患者体内激素发生很大变化。但是目前为止还没有关于妊娠对乳腺癌复发率和总生存率影响的前瞻性研究。一些病例对照和回顾性研究也没有发现患病后怀孕的病人总生存率降低以及复发风险增加^[41-42]。

【参考文献】

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics[J]. 2008. CA Cancer J Clin, 2008; 58:71-96.
- [2] Weber-Mangal S, Sinn HP, Popp S, et al. Breast cancer in young women (< or = 35 years): Genomic aberrations detected by comparative genomic hybridization[J]. Int J Cancer, 2003, 107: 583-592.
- [3] Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics [J]. CA

- Cancer J Clin, 1999, 49: 33-64.
- [4] Love RR, Duc NB, Dinh NV, et al. Young age as an adverse prognostic factor in premenopausal women with operable breast cancer [J]. Clin Breast Cancer, 2002, 2: 294-298.
 - [5] Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G, et al. Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity [J]. Breast, 2003, 12: 247-250.
 - [6] Klauber - DeMore N. Tumor biology of breast cancer in young women [J]. Breast Dis, 2005, 23: 9-15.
 - [7] Braun S, Vogl FD, Naube B, et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer [J]. N Engl J Med, 2005, 353: 793-802.
 - [8] Axelrod D, Smith J, Kornreich D, et al. Breast cancer in young women [J]. J Am Coll Surg, 2008, 206: 1193-1203.
 - [9] Bleyer A, Viny A, Barr R. Cancer in 15 - to 29 - year - olds by primary site [J]. Oncologist, 2006, 11: 590-601.
 - [10] Mintzer D, Glassburn J, Mason BA, et al. Breast cancer in the very young patient: a multidisciplinary case presentation [J]. Oncologist, 2002, 7: 547-554.
 - [11] Golshan M, Miron A, Nixon AJ, et al. The prevalence of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in young women with breast cancer undergoing breast - conservation therapy [J]. Am J Surg, 2006, 192: 58-62.
 - [12] 饶南燕, 周婕, 赵林, 等. 219 例中国汉族遗传性乳腺癌患者 BRCA1 和 BRCA2 突变的研究 [J]. 中国癌症杂志, 2008, 18: 6.
 - [13] Broeks A, Braaf LM, Huseinovic A, et al. Identification of women with an increased risk of developing radiation - induced breast cancer: a case only study [J]. Breast Cancer Res, 2007, 9: R26.
 - [14] 李文凤. 中国家族性/早发性乳腺癌人群中 BRCA1 和 BRCA2 基因突变的研究 [J]. 复旦大学博士毕业论文, 2007: 1.
 - [15] Nixon AJ, Neuberger D, Hayes DF, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer [J]. J Clin Oncol, 1994, 12: 888-894.
 - [16] de Bock GH, van der Hage JA, Putter H, et al. Isolated loco - regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long - term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies [J]. Eur J Cancer, 2006, 42: 351-356.
 - [17] Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty - year follow - up of a randomized study comparing breast - conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer [J]. N Engl J Med, 2002, 347: 1227-1232.
 - [18] van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long - term results of a randomized trial comparing breast - conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial [J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92: 1143-1150.
 - [19] Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long - term results of three randomised trials on 1973 patients [J]. Eur J Cancer, 1995, 31A: 1574-1579.
 - [20] Bartelink H, Borger JH, van Dongen JA, et al. The impact of tumor size and histology on local control after breast - conserving therapy [J]. Radiother Oncol, 1988, 11: 297-303.
 - [21] Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, et al. Effect of breast - conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma [J]. Cancer, 2004, 100: 688-693.
 - [22] Leong C, Boyages J, Jayasinghe UW, et al. Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy for lymph node - negative breast carcinoma [J]. Cancer, 2004, 100: 1823-1832.
 - [23] Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation [J]. N Engl J Med, 2001, 345: 1378-1387.
 - [24] van der Leest M, Evers L, van der Sangen MJ, et al. The safety of breast - conserving therapy in patients with breast cancer aged < or = 40 years [J]. Cancer, 2007, 109: 1957-1964.
 - [25] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials [J]. Lancet, 1998, 351: 1451-1467.
 - [26] Minton SE, Munster PN. Chemotherapy - induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer [J]. Cancer Control, 2002, 9: 466-472.
 - [27] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials [J]. Lancet, 1996, 348: 1189-1196.
 - [28] Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node - positive, steroid hormone receptor - positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188) [J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 5973-5982.
 - [29] Burstein HJ, Winer EP. Primary care for survivors of breast cancer [J]. N Engl J Med, 2000, 343: 1086-1094.
 - [30] Knopf MT. The influence of endocrine effects of adjuvant therapy on quality of life outcomes in younger breast cancer survivors [J]. Oncologist, 2006, 11: 96-110.

胰腺癌药物治疗研究进展

【作者】 叶斌 刘宏杰 吉兆宁

皖南医学院附属弋矶山医院肿瘤内科 (安徽芜湖 241001)

【摘要】 吉西他滨是目前晚期胰腺癌化疗的一线药物,未发现其他化疗药物与吉西他滨联合治疗胰腺癌能显著延长患者生存期,因此针对胰腺癌生物学特性进行治疗是改善预后的关键。分子靶向药物成为目前研究的焦点,将 VEGF 和 EGFR 单克隆抗体,酪氨酸激酶抑制剂,COX-2 抑制剂及其他免疫治疗方法用于临床,有着较好的研究前景。

【关键词】 胰腺癌; 化疗; 吉西他滨; 分子靶向药物

【中图分类号】 R735.9; R979.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2010)-06-0040-05

胰腺癌的治疗仍面临巨大的挑战,常规的治疗手段已经难以取得满意疗效,不能显著改善预后。近年来,胰腺癌的药物化疗已经有了显著的进步,尤其是化疗已经成为必不可少的治疗手段,而分子靶向药物治疗则成为研究的热点之一。随着多中心随机对照试验的增多,更好的试验设计及合理的检测手段有助于评估药物的临床效果,这些必将加快胰腺癌的研究速度。随着今后更多治疗药物的研发,单独或与目前治疗药物联合使用,最终将改善胰腺癌患者的预后。

1 胰腺癌的术后辅助化疗

Neop tolemos 等^[1]采用指定对照组、化疗组、化—放疗组以及放—化疗后加化疗组患者的 2×2 析因设计的多中心临床试验,73 例胰腺导管已行手术的胰腺癌患者接受放—化疗(2 周 20Gy 加氟尿嘧啶),75 例患者单用化疗(氟尿嘧啶),72 例放—化疗后加化疗,69 例不做辅助治疗仅随访观察。平均 47 个月的随访期中(33~62 个月),共有 237 例(82%)患者死亡。结果显示,与其他未接受放—化疗联合的患者相比,接受放—化疗联合的患

[31] Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JH. Symptoms and treatment in cancer therapy - induced early menopause[J]. *Oncologist*, 2006, 11: 641-654.

[32] Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting[J]. *Cancer*, 2006, 106: 237-246.

[33] 王中华,徐兵河. 129 例 30 岁以下女性乳腺癌的临床特点及预后分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27: 3.

[34] Daling JR, Malone KE, Doody DR, et al. The relation of reproductive factors to mortality from breast cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11: 235-241.

[35] Schedin P. Pregnancy - associated breast cancer and metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6: 281-291.

[36] Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, et al. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy[J]. *Surgery*, 2002, 131: 108-110.

[37] Amersi F, Hansen NM. The benefits and limitations of sentinel

lymph node biopsy[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2006, 7: 141-151.

[38] Mondt MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14: 218-221.

[39] Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero[J]. *Cancer*, 2006, 107: 1219-1226.

[40] Fox K, Scialia J, Moore H. Preventing chemotherapy - related amenorrhea using leuprolide during adjuvant chemotherapy for early - stage breast cancer[J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22: 13a.

[41] Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence[J]. *Cancer*, 2004, 100: 465-469.

[42] Mueller BA, Simon MS, Deapen D, et al. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women[J]. *Cancer*, 2003, 98: 1131-1140.